

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Ilić

**Metode liječenja prekomjerno
aktivnog mokraćnog mjehura**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode u Petrovoj i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Slavka Oreškovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

| | |
|-------|--|
| UTI | urinary tract infection |
| OAB | overactive bladder |
| ICS | International Continence Society |
| NOBLE | National Overactive Bladder Evaluation |
| BPH | benign prostatic hyperplasia |
| M1 | muskarinski receptor tip 1 |
| M2 | muskarinski receptor tip 2 |
| M3 | muskarinski receptor tip 3 |
| M4 | muskarinski receptor tip 4 |
| M5 | muskarinski receptor tip 5 |
| ICI | International Consultation on Incontinence |
| ER | extended-release |
| IM | immediate-release |
| SNM | sakralna neuromodulacija |
| PTNS | percutaneous tibial nerve stimulation |
| BTX | Botox |
| cAMP | ciklički adenzin-monofosfat |
| IP3 | inozitol-trifosfat |

SADRŽAJ

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | SAŽETAK | |
| 2. | SUMMARY | |
| 3. | UVOD | 1 |
| 4. | FIZIOLOGIJA MIKCIJE | 2 |
| 4.1. | Inervacija donjeg urinarnog trakta | 2 |
| 4.2. | Mikcijski ciklus | 3 |
| 5. | PREKOMJERNO AKTIVAN MOKRAĆNI MJEHUR | 4 |
| 5.1. | Pojam prekomjerno aktivan mokraćni mjehur | 4 |
| 5.2. | Klasifikacija prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura | 5 |
| 5.3. | Epidemiologija prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura | 6 |
| 5.4. | Utjecaj simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura na kvalitetu života vezanu uz zdravlje | 7 |
| 5.5. | Patofiziologija i Etiologija prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura | 9 |
| 5.6. | Dijagnostika prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura | 10 |
| 6. | METODE LIJEČENJA PREKOMJERNO AKTIVNOG MOKRAĆNOG MJEHURA | 12 |
| 6.1. | Bihevioralna terapija | 12 |
| 6.1.1. | Edukacija pacijenta | 13 |
| 6.1.2. | Promjene u stilu života | 14 |
| 6.1.3. | Trening mokraćnog mjehura | 14 |
| 6.1.4. | Trening mišića dna zdjelice | 15 |
| 6.1.5. | Biofeedback | 15 |
| 6.1.6. | Vođenje dnevnika mokrenja | 16 |
| 6.2. | Farmakološko liječenje | 16 |
| 6.2.1. | Antimuskarinski lijekovi | 17 |
| 6.2.1.1. | Oksibutinin | 19 |
| 6.2.1.2. | Tolterodin | 19 |
| 6.2.1.3. | Solifenacin | 20 |
| 6.2.1.4. | Trospij | 20 |
| 6.2.1.5. | Darifenacin | 21 |
| 6.2.1.6. | Propiverin | 21 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 6.2.2. | Estrogen | 21 |
| 6.2.3. | Triciklički antidepressivi | 21 |
| 6.2.4. | Dezmopresin | 22 |
| 6.2.5. | Agonist $\beta 3$ -receptora | 22 |
| 6.3. | Invazivna terapija za refraktorni prekomjerno aktivni mokraćni mjehur | 22 |
| 6.3.1. | Neuromodulacija | 22 |
| 6.3.1.1. | Sakralna neuromodulacija | 23 |
| 6.3.1.2. | Perkutana stimulacija tibijalnog živca | 23 |
| 6.3.2. | Botulinum toksin A | 23 |
| 6.3.3. | Augmentacijska citoplastika | 24 |
| 7. | LIJEČENJE PREKOMJERNO AKTIVNOG MOKRAĆNOG MJEHURA U BUDUĆNOSTI | 25 |
| 8. | ZAHVALE | 26 |
| 9. | LITERATURA | 27 |
| 10. | ŽIVOTOPIS | 30 |

1. SAŽETAK

Metode liječenja prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura

Katarina Ilić

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur je sindrom koji uključuje hitnost, s ili bez urgentne inkontinencije, obično praćenu učestalim dnevnim mokrenjem i noćnim mokrenjem, a u odsutnosti dokazane infekcije ili druge očigledne patologije koja bi rezultirala istim simptomima. To je čest problem koji zahvaća oko 16% odrasle populacije. Budući da prekomjerno aktivan mokraćni mjehur značajno utječe na kvalitetu života potrebno ga je liječiti. Liječenje počinje konzervativnim metodama, kao što je bihevioralna terapija i farmakološko liječenje. Bihevioralna terapija je skupina različitih intervencija, koje djeluju na simptome prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, učeći pacijente novim vještinama i navikama s ciljem uspostave bolje kontrole mokraćnog mjehura. Komponente bihevioralne terapije uključuju: edukaciju pacijenta, promijene u stilu života, trening mokraćnog mjehura, vježbe jačanja mišića dna zdjelice, biofeedback i vođenje dnevnika mokrenja. Farmakološka terapija također ima važnu ulogu u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Farmakološko liječenje se može provoditi samostalno ili kao dodatak bihevioralnoj terapiji. Antimuskarinski lijekovi čine temelj farmakoterapije prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, te postoji dovoljno dokaza o njihovoj učinkovitosti. Antimuskarinici koji se koriste za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura su oksibutinin, tolterodin, propiverin, trospij, darifenacin i solifenacin. Kao posljednja linija terapije prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, za pacijente s teškim simptomima koji ne reagiraju na konzervativnu terapiju, opcija je sakralna neuromodulacija, botulinum toksin A i augmentacijska cistoplastika. Stručnjaci se bave istraživanjem i razvojem velikog broja novih terapijskih postupaka koji bi se u budućnosti mogli koristiti u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

Ključne riječi: prekomjerno aktivan mokraćni mjehur, kvaliteta života, bihevioralna terapija, antimuskarinski lijekovi, posljednja linija terapije

2. SUMMARY

Methods of treatment of overactive bladder

Katarina Ilić

Overactive bladder (OAB) is a syndrome that includes urinary urgency with or without urge incontinence, usually accompanied with urinary frequency and nocturia, in the absence of UTI or other obvious pathology that would explain these symptoms. This is a common problem and the prevalence of OAB in the adult population is approximately 16%. OAB have a significant impact on quality of life so it is important to treat this condition. The treatment of OAB usually begins with conservative methods such as behavioral therapy and pharmacological therapy. Behavioral treatments are a group of therapies that improve OAB symptoms by changing patient behavior or changing the patient's environment. The components of behavioral therapy are: patient education, lifestyle modification, bladder training, pelvic floor exercises, biofeedback and bladder diary. Pharmacotherapy also plays an important role in the management of OAB. Pharmacotherapy may be prescribed either alone or in combination with behavioral therapy. Antimuscarinic drugs are the cornerstone of pharmacological treatment of OAB and there is sufficient evidence of their effectiveness. Antimuscarinics used for the treatment of OAB are oxybutynin, tolterodine, propiverine, trospium, darifenacin and solifenacin. There are several last resort options in the treatment of overactive bladder available for patients with severe symptoms who do not respond to conservative treatment: sacral neuromodulation, botulinum toxin A and augmentation cystoplasty. Experts are working to develop new therapeutic procedures that could be useful in future treatment of OAB.

Keywords: overactive bladder, quality of life, bihevioral therapy, antimuscarinic drugs, last resort treatment

3. UVOD

Velik broj ljudi svakodnevno se susreće sa simptomima kao što su jaki nagon za mokrenjem, učestali odlasci na WC, te nerijetko s nevoljnim gubitkom urina kao posljedicom urgencije. Ti ljudi su često prisiljeni na različite načine prilagoditi svoj život ovim problemima, svakodnevnim nošenjem upijajućih jastučića, planiranjem svakodnevnih aktivnosti tako da im toalet uvijek bude dostupan, te mijenjanjem društvenog i profesionalnog života. Dok se dio pacijenata dobro nosi s ovim simptomima te uspijeva prilagoditi svoj život, za dio pacijenata ovi simptomi predstavljaju značajan stres te imaju negativan utjecaj na njihovo samopouzdanje i općenito umanjuju njihovu kvalitetu života (Hartmann i sur., 2009). Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur je definiran 2002. godine od strane Međunarodnog društva za kontinenciju (ICS) kao sindrom koji uključuje hitnost, s ili bez urgentne inkontinencije, obično praćenu učestalim dnevnim mokrenjem i noćnim mokrenjem, a u odsutnosti dokazane infekcije ili druge očigledne patologije koja bi mogla rezultirati istim simptomima (Orešković i Barišić, 2010).

Budući da prekomjerno aktivni mokraćni mjehur ima značajan utjecaj na kvalitetu života važno ga je prepoznati i liječiti. Srećom, danas postoji mnogo načina na koje se može pomoći pacijentima s ovim problemom. U liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura koriste se mnogi pristupi od bihevioralnih tehnika do medikamentne terapije, njihove kombinacije, te invazivne metode koje se koriste samo za one najtvrdokornije oblike koji ne reagiraju na drugu terapiju. Osim toga, velik broj stručnjaka radi na razvoju novih terapijskih postupaka.

Međutim, da bi se mogao liječiti, prekomjerno aktivan mokraćni mjehur prvo mora biti dijagnosticiran. Nažalost, unatoč postojanju učinkovite terapije koja bi im uvelike mogla poboljšati kvalitetu života, većina ljudi koji pate od prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura ne traže pomoć za svoj problem te posljedično ne primaju terapiju. Ljudi često smatraju da su njihovi simptomi dio normalnog procesa starenja, da za njihov problem nema lijeka ili misle da su ti simptomi sramotni te im je neugodno pričati o njima s liječnikom (Abrams i sur., 2000). Takva su uvjerenja pogrešna, pa bi stoga upoznavanje ljudi s problematikom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, pridonijelo njihovom pravilnom stavu o tom problemu, liječenju i poboljšanju kvalitete njihovog života.

4. FIZIOLOGIJA MIKCIJE

Za razumijevanje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura potrebno je razumjeti normalno funkcioniranje mokraćnog mjehura.

Mokraćni mjehur je šuplji mišićni organ koji sakuplja mokraću i prazni se putem mokraćne cijevi (Fanghänel, 2006). Da bi mokraćni mjehur mogao normalno obavljati svoju funkciju, bitno je usklađeno i učinkovito djelovanje središnjeg i perifernog živčanog sustava, *m. detrusora*, te uredna funkcija i anatomske odnose vrata mokraćnog mjehura i uretre (Šimunić i sur., 2001).

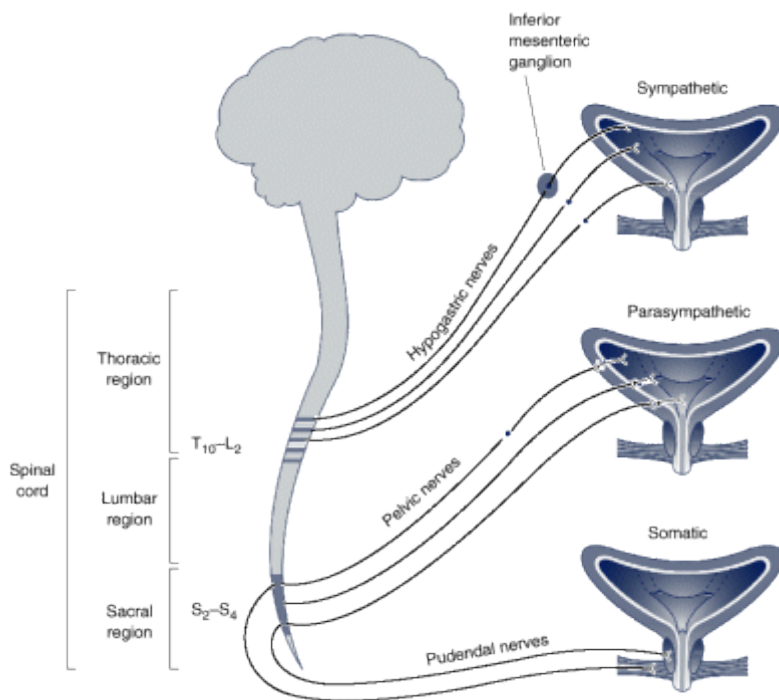
4.1. INERVACIJA DONJEG URINARNOG TRAKTA

Donji urinarni trakt je pod nadzorom autonomnog i somatskog živčanog sustava (slika 1). Autonomni živčani sustav čine simpatička i parasimpatička vlakna.

Tijekom faze punjenja mokraćnog mjehura dominira simpatikus. Simpatička eferentna vlakna polaze od Th10-L2 segmenta kralježnične moždine, stvaraju sinapsu u paravertebralnim ganglijima te ulaze u sastav hipogastričnog spleta. Preko neurotransmitora noradrenalina djeluju na β_2 receptore smještene na detruzoru izazivajući njegovu relaksaciju te djeluju na α receptore smještene na proksimalnom dijelu uretre, izazivajući zatvaranje uretre.

Tijekom faze pražnjenja mokraćnog mjehura dominira parasimpatikus. Parasimpatička eferentna vlakna polaze od S2-S4 segmenta kralježnične moždine do zdjeličnog i vezikalnog spleta koji inervira mokraćni mjehur i mokraćnu cijev. Djelovanjem na muskarinske receptore, koji su raspoređeni po cijelom detruzoru, preko neurotransmitora acetilkolina, izaziva njegovu kontrakciju. U mokraćnom mjehuru prevladavaju dva podtipa muskarinskih receptora – M2 receptor, koji čini 80% muskarinskih receptora u mokraćnom mjehuru, te M3 receptor.

Somatska živčana vlakna, koja se nalaze u sastavu pudendalnog živca, inerviraju vanjski uretralni sfinkter, gdje preko neurotransmitora acetilkolina, djelujući na nikotinske receptore, izazivaju njegovu kontrakciju (Orešković i Barišić, 2010).



Slika 1. Inervacija donjeg urinarnog trakta (prema: Pharmacia & Upjohn)

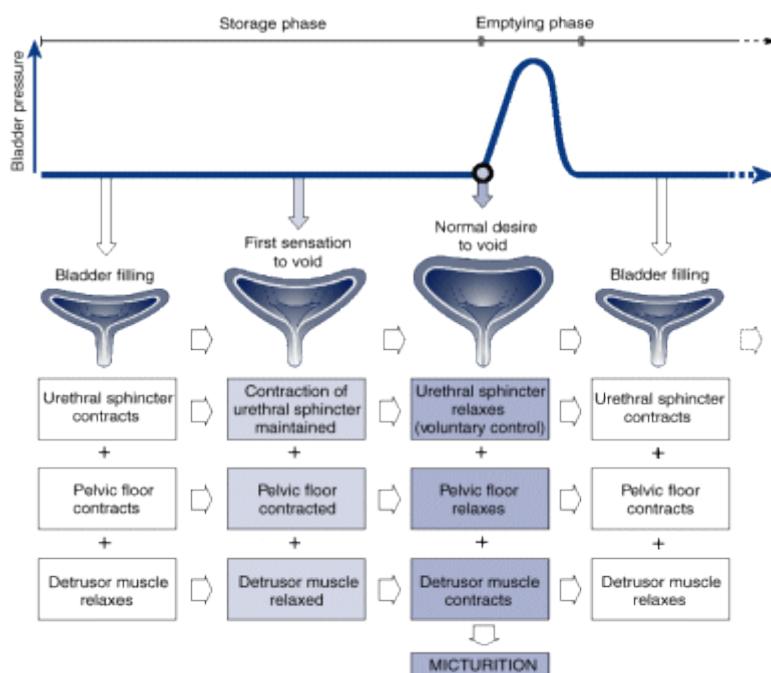
4.2. MIKCIJSKI CIKLUS

Mokrenje (mikcija) je proces kojim se prazni napunjeni mokraćni mjehur. Mikcijski ciklus se sastoji od dvije faze, faze skladištenja mokraće u mokraćnom mjehuru nakon čega slijedi faza pražnjenja mokraće iz mokraćnog mjehura (slika 2).

U fazi skladištenja, peristaltičkim kontrakcijama uretre, mokraćni mjehur se postupno puni mokraćom do maksimalnog cistometrijskog kapaciteta koji iznosi između 400 i 600 ml. Zahvaljujući rastezljivosti glatkog mišićja m. detrusora, strukturnoj organizaciji kolagenih vlakana između glatkih mišićnih stanica, prilagodbe mehanoreceptora za napetost u mokraćnom mjehuru i obuzdavanju refleksne kontrakcije detruzora na nekoliko razina, tlak unutar mokraćnog mjehura u fazi skladištenja raste minimalno. Za vrijeme faze skladištenja mokraće u mokraćnom mjehuru, uretralni sfinkter je zatvoren te onemogućava otjecanje urina iz mjehura. Kako se mokraćni mjehur puni mokraćom, tako dolazi do rastezanja stijenke mokraćnog mjehura što dovodi do prijenosa impulsa aferentnim živčanim vlaknima prema sakralnom mikcijskom centru (S2-S4). Iz njega eferentnim vlaknima dolazi motorički odgovor koji uzrokuje refleksnu kontrakciju detruzora koja je praćena relaksacijom sfinkterskog mehanizma mokraćne cijevi. Mikciji prethodi faza inicijacije tijekom koje dolazi do relaksacije mišića dna male zdjelice što dovodi do pada uretralnog tlaka nekoliko sekundi

prije kontrakcije detruzora. Kontrakcijom detruzora dolazi do porasta intravezikalnog tlaka te počinje mokrenje. Nakon završetka mikcije, dolazi do relaksacije detruzora, pada intravezikalnog tlaka i povećanja uretralnog tlaka te time počinje novi mikcijski ciklus (Šimunić i sur., 2001).

Iako je refleks mokrenja autonomni refleks kraljeznične moždine, njegov nastanak mogu spriječiti ili potpomoći centri smješteni u središnjem živčanom sustavu. To su facilitacijski i inhibicijski centri u moždanom deblu, koji su uglavnom smješteni u ponsu, te centri u kori velikog mozga, koji uglavnom djeluju inhibicijski, a mogu djelovati i ekscitacijski (Guyton i Hall, 2006).



Slika 2. Mikcijski ciklus (prema: Pharmacia & Upjohn)

5. PREKOMJERNO AKTIVAN MOKRAĆNI MJEHUR

5.1. POJAM PREKOMJERNO AKTIVAN MOKRAĆNI MJEHUR

Međunarodno društvo za kontinenciju (engl. International Continence Society- ICS) definira prekomjerno aktivan mokraćni mjehur (engl. overactive bladder) kao sindrom koji uključuje hitnost (urgenciju), s ili bez urgentne inkontinencije, obično praćenu učestalim dnevnim mokrenjem i noćnim mokrenjem, a u odsutnosti dokazane infekcije ili druge očigledne patologije koja bi mogla rezultirati istim simptomima (Orešković i Barišić, 2010).

Kao što sama definicija kaže, klinička slika prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura sastoji se od četiri komponente: urgencije, učestalog dnevnog mokrenja, noćnog mokrenja te moguće urinarne inkontinencije. Svi ovi pojmovi definirani su od strane Međunarodnog društva za kontinenciju.

Hitnost ili urgencija (engl. urgency) je nagon na iznenadnu potrebu za mokrenjem koju je teško odgoditi. To je ujedno vodeći simptom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura koji djeluje kao glavni pokretač ostalih simptoma – polakizurije, nokturijske i urgentne inkontinencije.

Učestalo dnevno mokrenje (engl. frequency, pollakisuria) je mokrenje danju češće nego što je to uobičajeno. Često se učestalim mokrenjem smatra mokrenje više od osam puta u 24 sata.

Noćno mokrenje (engl. nocturia) je prekid sna jednom ili više puta zbog mokrenja.

Urinarne inkontinencije (engl. urinary incontinence) je nevoljno otjecanje mokraće kroz uretru praćeno jakim nagonom za mokrenjem (Abrams i sur., 2002; Wein i Rackley, 2006).

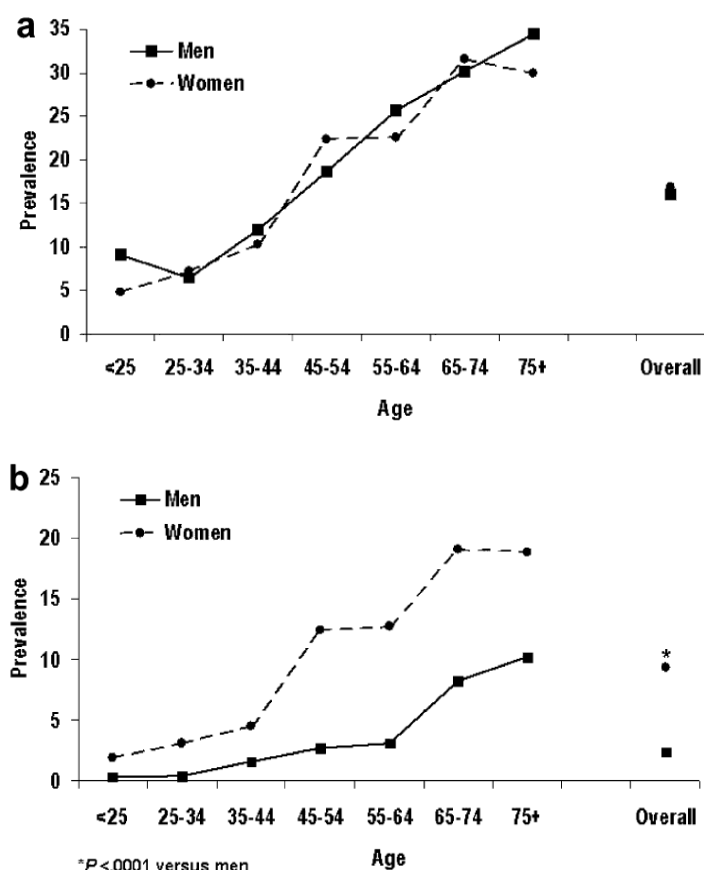
Potrebno je razlikovati prekomjerno aktivan mokraćni mjehur od prekomjerno aktivnog detruzora. Prekomjerno aktivan detruzor je urodinamski nalaz koji često prati prekomjerno aktivan mokraćni mjehur, a karakteriziran je nevoljnim kontrakcijama detruzora tijekom faze punjenja, koje mogu biti spontane ili provocirane (Orešković i Barišić, 2010). Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur nije nužno praćen urodinamskim nalazom prekomjerno aktivnog detruzora. Procijenjeno je da se u 64% pacijenata sa simptomima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura nađe urodinamski nalaz prekomjerno aktivnog detruzora, dok 83% pacijenata s prekomjerno aktivnim detruzorom ima simptome prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (Hashim i Abrams, 2004).

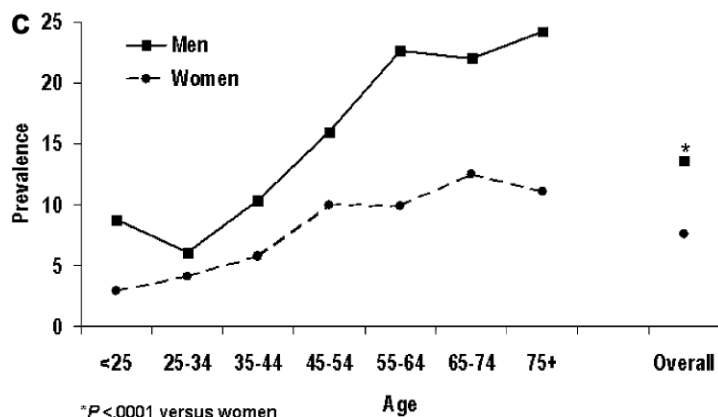
5.2. KLASIFIKACIJA PREKOMJERNO AKTIVNOG MOKRAĆNOG MJEHURA

S obzirom na prisutnost urgentne inkontinencije, prekomjerno aktivan mokraćni mjehur se može podijeliti na tzv. mokri tip koji je praćen urgentnom inkontinencijom te tzv. suhi tip koji nije praćen urgentnom inkontinencijom. Suhi tip prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura je češći te je prisutan u oko 63% bolesnika s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom (Orešković i Barišić, 2010).

5.3. EPIDEMIOLOGIJA PREKOMJERNO AKTIVNOG MOKRAĆNOG MJEHURA

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur je čest sindrom koji zahvaća veliki dio populacije. U istraživanju epidemiologije prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura poseban značaj imaju dva velika populacijska istraživanja, od kojih je jedno provedeno na području Europe (Milsom i sur., 2001), dok je drugo provedeno u SAD-u (Stewart i sur., 2003). Oba istraživanja su dala slične rezultate. Istraživanje u SAD-u, koje je provedeno u sklopu NOBLE programa (National Overactive Bladder Evaluation), pokazalo je da 16.5% osoba starijih od 18 godina ima kriterije za dijagnozu prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (slika 3) (Stewart i sur., 2003). Europska studija je pokazala slične rezultate, prema toj studiji 16.6% osoba starih 40 godina i više ima kriterije za dijagnozu prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Obje studije su pokazale da ne postoje značajnije razlike u prevalenciji između muškaraca i žena. Osim toga, pokazalo se da je u žena češći mokri tip prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, dok je kod muškaraca češći suhi tip prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. U oba spola prevalencija prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura značajno raste s dobi (Stewart i sur., 2003, Milsom i sur., 2001).





Slika 3a-c Prevalencija prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura s obzirom na dob i spol. *a* ukupna prevalencija, *b* prevalencija mokrog tipa, *c* prevalencija suhog tipa (prema rezultatima NOBLE studije – Stewart i sur., 2003)

5.4. UTJECAJ SIMPTOMA PREKOMJERNO AKTIVNOG MOKRAĆNOG MJEHURA NA KVALITETU ŽIVOTA VEZANU ZA ZDRAVLJE

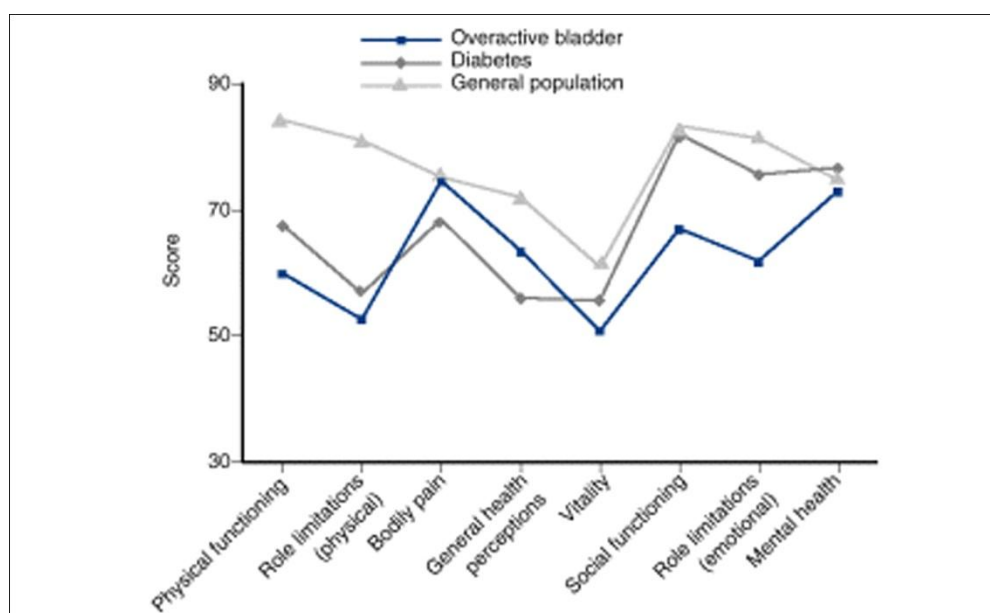
Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur je kompleks simptoma koji ne ugrožava život, ali ima veliki utjecaj na njegovu kvalitetu. Simptomi prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura značajno pogađaju socijalni, psihički, fizički, seksualni, profesionalni i financijski aspekt života oboljelih (Abrams i sur., 2000).

Kvaliteta života obično se mjeri pomoću upitnika koje popunjava sam pacijent ili njegov njegovatelj ukoliko pacijent to nije sposoban. Upitnici se sastoje od više dijelova koji prikupljaju podatke koji se odnose na pojedine aspekte zdravlja i kvalitete života. Tako se prikupljaju podaci o fizičkom stanju, emocionalnom stanju, socijalnoj funkciji, izvođenju uloga (posao, domaćinstvo), boli, kvaliteti sna te o simptomima specifičnim za bolest. Postoje dvije glavne vrste upitnika za procjenu kvalitete života vezanu za zdravlje – generički upitnik koji se može primijeniti na široki raspon različitih kliničkih stanja, te upitnik specifičan za bolest. Bez obzira na vrstu, svi upitnici su prije uporabe validirani i testirani kako bi se osigurala njihova psihometrijska vrijednost za procjenu kvalitete života (Cardozo i Staskin, 2006).

Na kvalitetu života ne utječu samo epizode inkontinencije, već i urgencija i učestalo mokrenje imaju značajan negativan utjecaj na dnevne aktivnosti. Konstantna briga o tome kada će se urgencija pojaviti rezultira u razvoju kompenzatornih mehanizama koji omogućavaju bolesnicima da upravljaju svojim stanjem. Neki od kompenzatornih mehanizama kojima se pacijenti služe su: često mokrenje u nastojanju da se izbjegnu epizode inkontinencije, kretanje

ograničeno s obzirom na lokaciju toaleta, ograničeni unos tekućine, korištenje uložaka i sl. Simptomi prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura utječu na pacijentovo psihosocijalno funkcioniranje. Nedostatak kontrole nad mokraćnim mjehurom i inkontinencija imaju velik utjecaj na obavljanje svakodnevnih obaveza te na sudjelovanje u društvenim i profesionalnim aktivnostima. Pacijenti koji boluju od tog sindroma često se izoliraju od društva te ograničavaju svoje aktivnosti izbjegavajući situacije poput putovanja na kojima bi pristup toaletu mogao biti otežan. Među pacijentima koji boluju od prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura češća je pojava poremećaja spavanja, depresije, anksioznosti, gubitka samopoštovanja. Javlja se i nezadovoljstvo sa seksualnim životom (AUA/SUFU Guideline, 2014). Prekomjerno aktivni mokraćni mjehur je često popraćen komorbiditetima koji dodatno umanjuju kvalitetu života. Tako se u bolesnika s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom češće javljaju sljedeći komorbiditeti: padovi i frakture, infekcije urinarnog trakta, vulvovaginitisi, infekcije kože te depresija (Darkow i sur., 2005).

Liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura predstavlja veliko ekonomsko opterećenje za zdravstvo. Procijenjeno je da se godišnje u SAD-u potroši ukupno 12.6 milijardi dolara na troškove liječenja prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (Hu i sur., 2003). Pokazalo se da simptomi prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura imaju veći utjecaj na kvalitetu života od dijabetesa, posebno u domeni društvenog i emocionalnog funkcioniranja (Slika 4) (Komaroff i sur., 1996 ; Kobelt-Nguyen i sur., 1997).



Slika 4. Utjecaj prekomjerno aktivnog mjehura i dijabetesa na kvalitetu života, Short-Form 36 Quality-of-Life Questionnaire (Komaroff i sur., 1996 ; Kobelt-Nguyen i sur., 1997).

Unatoč negativnom utjecaju simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura na kvalitetu života, pacijenti često ne traže medicinsku pomoć. Mnogi pacijenti ne traže pomoć liječnika jer smatraju da su takvi simptomi neizbježan dio starenja, da lijek za njihov problem ne postoji ili im je neugodno o tom problemu razgovarati s liječnikom (Abrams i sur., 2000). Prema jednom multietničkom istraživanju samo 45% žena i 22% muškaraca s tjednim epizodama inkontinencije zatraže liječničku pomoć (Harris i sur., 2007).

5.5. PATOFIZIOLOGIJA I ETIOLOGIJA PREKOMJERNO AKTIVNOG MOKRAĆNOG MJEHURA

Mehanizam nastanka prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da je poremećaj multifaktorske prirode. Budući da je mokraćni mjehur glatki mišićni organ pod kontrolom središnjeg živčanog sustava, smatra se da je patofiziologija prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura neurogenog i/ili miogenog podrijetla.

Neurogena teorija nastanak prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura povezuje sa smanjenjem suprapontine inhibicije refleksa mokrenja, oštećenjem aksonalnih putova u kralježničnoj moždini, senzitivacijom aferentnih živaca donjeg urinarnog trakta, gubitkom periferne inhibicije i povećanjem ekscitatorne neurotransmisije u refleksnom putu mokrenja. Najčešći uzroci tih pojava su moždani udar, ozljede kralježnične moždine i multipla skleroza (Wein i Rackley, 2006).

Miogena teorija povezuje nastanak prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura s promjenama u funkcionalnim karakteristikama glatkih mišića detruzora, uključujući supersenzitivnost i povećanu međustaničnu komunikaciju što dovodi do spontane ekscitacije mišića detruzora (Orešković i Barišić, 2010). Promjene detruzora mogu biti uzrokovane opstrukcijom donjeg urinarnog trakta. Smatra se da opstrukcija donjeg urinarnog trakta, preko povišenja intravezikalnog tlaka, dovodi do djelomične neurološke denervacije detruzora. Kao posljedica denervacije dolazi do porasta broja spontanih akcijskih potencijala te do povećanja međustanične komunikacije u detruzoru.

Sve više se spominje i uloga urotela mokraćnog mjehura u nastanku prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (Wein i Rackley, 2006). Nove teorije koje bi razjasnile nastanak prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura još se istražuju.

Stanja koja mogu uzrokovati ili su povezana sa simptomima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura su navedena u tablici 1 (Orešković i Barišić, 2010; Wein i Rackley, 2006).

Tablica 1. Stanja koja mogu uzrokovati ili su povezana sa simptomima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura

| UROGINEKOLOŠKA STANJA |
|--|
| Infekcija urinarnog sustava |
| Opstrukcija vrata mjehura (npr. BPH u muškaraca, prolaps organa male zdjelice) |
| Postoperativno (npr. operacija statičke inkontinencije) |
| Tumor u zdjelici |
| Kamenac u mokraćnom mjehuru |
| Urogenitalna atrofija – nedostatak estrogena |
| Radijacijski cistitis |
| NEUROLOŠKE BOLESTI |
| Cerebrovaskularne bolesti |
| Multipla skleroza |
| Parkinsonova bolest |
| Neoplazija |
| Demencija |
| Oštećenje kralježnične moždine |
| Mijelodisplazija |
| Transverzalni mijelitis |

5.6. DIJAGNOSTIKA PREKOMJERNO AKTIVNOG MOKRAĆNOG MJEHURA

Učinkovito liječenje pacijenta sa simptomima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura zahtijeva ciljanu dijagnostičku obradu. Osnovna dijagnostička obrada pacijenta, za kojeg se sumnja da pati od prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, uključuje: anamnezu, dnevnik mokrenja, fizikalni pregled i analizu urina.

Detaljna anamneza je ključna komponenta dijagnostičke obrade prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Tijekom uzimanja anamneze potrebno je utvrditi prisutnost simptoma koji upućuju na prekomjerno aktivan mokraćni mjehur. To su simptomi hitnosti, učestalog mokrenja i urgentne inkontinencije. Potrebno je ispitati i trajanje, učestalost, ozbiljnost te utjecaj tih simptoma na kvalitetu života. Treba također obratiti pažnju na navike konzumacije

tekućine. Bitan je podatak o količini unesene tekućine, vremenu konzumacije (prije spavanja) te vrsti konzumirane tekućine (alkohol, kofein). Tijekom uzimanja anamneze potrebno je uzeti podatke o lijekovima koje pacijent uzima. Neki od lijekova koji utječu na mokrenje su antihistaminici, antidepresivi, antikolinergici te diuretici. Bitni su i podaci o prethodnim operacijama, posebno uroginekološkim, te o drugim medicinskim stanjima, kao što su dijabetes, kongestivna bolest srca ili neurološke bolesti, koje mogu biti udružene sa simptomima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (Radomski i Barkin, 2012).

U dijagnostici prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura od velike pomoći može biti i vođenje dnevnika mokrenja od strane pacijenata. U dnevnik mokrenja pacijenti bilježe unos tekućine, vrijeme i volumen mokrenja, te vrijeme i okolnosti pojave epizoda inkontinencije. Dnevnik mokrenja pruža informacije o težini pacijentovih simptoma, a osim toga, koristan je i kod planiranja terapije i za praćenje njezine učinkovitosti.

Fizikalni pregled je usmjeren na otkrivanje anatomske i neurološke abnormalnosti koji bi mogli utjecati na pojavu simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. U sklopu obrade prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura preporuča se učiniti pregled abdomena, ginekološki pregled, rektalni pregled te ciljani neurološki pregled.

Analiza urina je potrebna da bi se isključila infekcija donjeg urinarnog trakta i hematurija. Ukoliko se dokaže infekcija urinarnog trakta, pacijenta je potrebno liječiti odgovarajućom terapijom i ponovno ispitati simptome tek kada je infekcija izliječena.

Ponekad je potrebno poduzeti dodatne dijagnostičke postupke, kao što su procjena rezidualnog volumena urina, ultrazvučni pregled zdjelice, uretrocistoskopija te urodinamska obrada (AUA/SUFU Guideline, 2014).

Dijagnostičkim metodama potrebno je isključiti stanja koja bi se mogla očitovati simptomima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Diferencijalnu dijagnozu prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura čine: benigna hiperplazija prostate, striktura uretre, kamenac u mokraćnom mjehuru ili ureteru, atrofični vaginitis, prolaps organa male zdjelice, statička inkontinencija, bolni sindrom mokraćnog mjehura, intersticijski cistitis, neuropatski procesi, tumor ili maligna bolest u zdjelici i infekcija urinarnog trakta (Barkin, 2011; Orešković i sur., 2010).

6. METODE LIJEČENJA PREKOMJERNO AKTIVNOG MOKRAĆNOG MJEHURA

Liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura se dijeli na konzervativno i specijalizirano liječenje. Liječenje počinje konzervativnim metodama, kao što je bihevioralna terapija i farmakološko liječenje. Ukoliko se tim metodama ne postignu zadovoljavajući rezultati, prelazi se na specijalizirano liječenje (Orešković i sur., 2010).

Pacijent treba znati da je prekomjerno aktivan mokraćni mjehur skup simptoma koji ima varijabilnu i kroničnu narav, a koji prije svega utječe na kvalitetu života te da ne postoji jedan idealan tretman. Liječnik bi trebao pacijentu izložiti prednosti naspram rizika raspoloživih oblika liječenja te ga upozoriti da je ponekad potrebno poduzimanje više terapijskih postupaka prije no što je zadovoljavajuća kontrola simptoma postignuta. Liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura zahtijeva od pacijenta da bude informiran o svom stanju, motiviran i da sudjeluje u procesu liječenja. Važno je da pacijent ima realna očekivanja u vezi liječenja. Ona su bitna jer utječu na bolesnikovu motivaciju i pridržavanje terapiji te mogu utjecati na pacijentovo tumačenje učinka terapije i na njegovo zadovoljstvo s postignutim rezultatima (AUA/SUFU Guideline, 2014).

6.1. BIHEVIORALNA TERAPIJA

Prva linija u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura je bihevioralna terapija. Bihevioralna terapija je skupina različitih intervencija, koje djeluju na simptome prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, učeći pacijente novim vještinama i navikama s ciljem uspostave bolje kontrole mokraćnog mjehura (AUA/SUFU Guideline, 2014).

Bihevioralni program se generalno sastoji od dva pristupa. Prvi pristup je usmjeren na modifikaciju funkcije mjehura promjenom navike mokrenja pomoću treninga mokraćnog mjehura. Drugi pristup uključuje vježbe mišića dna zdjelice kako bi se poboljšala snaga, kontrola i tehnika za supresiju urgencije (Cardozo i Staskin, 2006).

Bihevioralna terapija je preporučena kao prva linija u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura zbog niza prednosti pred ostalim oblicima liječenja. Sastoji se od mnogo komponenata koje mogu biti prilagođene za rješavanje potreba pojedinog pacijenta. Pokazalo se da je jednako učinkovita u smanjenju simptoma kao i antimuskarinski lijekovi. Osim toga, bihevioralna terapija je sigurna, neinvazivna i bez opasnosti od nuspojava koje su povezane s medikamentnom terapijom. Bihevioralna terapija se može kombinirati sa svim ostalim

oblicima liječenja prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Bihevioralna terapija i lijekovi se u praksi često koriste u kombinaciji da bi se optimizirala kontrola simptoma pacijenta i da bi se poboljšala kvaliteta života. Ne postoje poznate kontraindikacije za kombiniranje bihevioralne terapije i lijekova. Iako većina pacijenata ne doživljava potpuni nestanak simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura sa bihevioralnom terapijom, literatura ukazuje da većina pacijenta doživljava značajno smanjenje simptoma i poboljšanje kvalitete života (AUA/SUFU Guideline, 2014).

Bihevioralno liječenje zahtijeva aktivno sudjelovanje i upornost motiviranog pacijenta te stručnjake koji su obučeni i vješti u provođenje takve terapije. Za razliku od nekih drugih oblika liječenja, bihevioralno liječenje obično zahtijeva određeno vrijeme i upornost da bi se postigla korist. To predstavlja izazov – kako održati motivaciju pacijenta dovoljno dugo do trenutka kada će pacijent doživjeti značajniju promjenu u kontroli mokraćnog mjehura. U rješavanju tog problema bitno je da liječnici kod pokretanja bihevioralnog liječenja pojasne pacijentu da će poboljšanje njegovih tegoba biti postupno te da uspjeh takve terapije ovisi o njegovoj upornosti i dosljednosti u pridržavanju same terapije. Pacijenti koji očekuju takav tijek liječenja bit će spremniji ustrajati tijekom vremena dok se rezultat ne postigne. Za održavanje pacijentove motivacije bitno je da liječnici održavaju kontakt s pacijentom tijekom vremena redovitim kontrolama i ocjenom napretka (Cardozo i Staskin, 2006). Komponente bihevioralne terapije uključuju: edukaciju pacijenta, promjene u stilu života, trening mokraćnog mjehura, vježbe jačanja mišića dna zdjelice, biofeedback i vođenje dnevnika mokrenja.

6.1.1. Edukacija pacijenta

Liječnici bi trebali educirati i informirati pacijente o normalnoj funkciji mokraćnog mjehura i o kliničkim aspektima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Objašnjavajući pacijentu što je normalno, pomaže pacijentu razumjeti kako njegovo stanje odstupa od normale, što mu kasnije može pomoći u procjeni vlastitog napretka u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Edukacija pomaže i da se pacijent lakše uključi i sudjeluje u liječenju što je posebno važno za bihevioralnu terapiju (Wyndaele, 2001; AUA/SUFU Guideline, 2014).

6.1.2. Promjene u stilu života

Kao dio bihevioralne terapije, pacijentima se savjetuju promjene u stilu života, koje ponajprije uključuju promjene u navikama unosa tekućine i promjene prehrambenih navika. Poželjno je da pacijenti, koji boluju od prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, izbjegavaju ili ograniče unos one hrane i pića za koje se smatra da djeluju kao iritansi u mokraćnom mjehuru. Preporuča se izbjegavanje alkoholnih pića, pića koja sadrže kofein (čaj, kava), gaziranih pića, citrusnog voća i sokova, umjetnih sladila, čokolade i začinenih jela (Shaw HA i Shaw JA, 2012). Neka pića, kao što je alkohol te pića koja sadrže kofein, poželjno je izbjegavati i zbog njihovog diuretskog učinka. Osim toga, savjetuje se da unos tekućine bude umjeren, adekvatan dnevni unos tekućine je 1,5-2 L. Ponekad pacijenti da bi ublažili simptome prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, samoinicijativno ograničavaju unos tekućine što ponekad rezultira nedovoljnim unosom tekućine, te se takvi pacijenti stavljaju pod rizik dehidracije. Važno je prepoznati takve pacijente i potaknuti ih, da za dobrobit vlastitog zdravlja, konzumiraju adekvatnu količinu tekućine svaki dan. Redukcija unosa tekućine je opravdana jedino u bolesnika koji unose prekomjerne količine tekućine. Bitno je i vrijeme unosa tekućine. Preporuča se izbjegavanje unosa tekućine u večernjim satima da bi se izbjegla nokturia. Budući da je pretilost rizik za inkontinenciju, ženama sa prekomjernom tjelesnom masom, preporuča se gubitak tjelesne težine. Budući da se fekalna impakcija i konstipacija spominju kao čimbenici koji doprinose urinarnoj inkontinenciji, preporuča se prehrana bogata vlaknima kako bi stolica bila redovita (Cardozo i Staskin, 2006).

6.1.3. Trening mokraćnog mjehura

Trening mokraćnog mjehura podrazumijeva režim planiranog mokrenja, s postupnim povećanjem vremenskog intervala između mokrenja. Cilj je normalizacija učestalosti mokrenja, poboljšanje kontrole nad urgencijom, smanjenje broja inkontinentnih epizoda, povećanje kapaciteta mokraćnog mjehura, produljenje intervala između mokrenja te povećanje pacijentovog povjerenja u vlastitu sposobnost kontrole mokraćnog mjehura (Shaw HA i Shaw JA, 2012).

Današnji oblik treninga mokraćnog mjehura je modifikacija ranijeg oblika, engl. bladder drill. „Bladder drill“ tehnika je bila provedena u bolničkom okružju. Pacijenti, uglavnom žene, bile su na striktnom rasporedu mokrenja kroz 7-10 dana kako bi se uspostavio normalan interval mokrenja. Ova tehnika često je bila kombinirana s antikolinergičnom terapijom i sedativima

kao bi se žene lakše nosile s urgencijom. U današnjem obliku, trening mokraćnog mjehura se provodi kroz duže vrijeme i izvan bolnice (Burgio, 2002). Program najčešće traje 6-12 tjedana. Obično se počinje s programiranim mokrenjem u vremenskim intervalima 30-60 minuta. Svaka dva tjedna su kontrolni pregledi te se interval između mokrenja povećava za 15-60 minuta. Poželjno je da pacijent vodi dnevnik mokrenja te u slučaju urgencije i prijeteće urinarne inkontinencije kontrahira mišiće dna zdjelice te tako potisne nevoljnu preaktivnost detruzora (Orešković i sur., 2010). Smisao treninga mokraćnog mjehura bazira se na pretpostavci da učestalo mokrenje koje prati pacijente s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom dovodi do pojave nestabilnosti detruzora. Tijekom treninga mokraćnog mjehura, pacijent kroz odolijevanje osjećaju hitnosti, odgađanje mokrenja te postupno povećavanje intervala između mokrenja, povećava kapacitet mokraćnog mjehura te tako smanjuje nestabilnost detruzora (Burgio, 2002). Trening mokraćnog mjehura temelji se na pretpostavci da će svjesni napor potiskivanja osjetnih podražaja ponovno uspostaviti kortikalnu kontrolu nad neinhibiranim mjehurom (Orešković i sur., 2010).

Trening mokraćnog mjehura zahtijeva suradljivog i motiviranog pacijenta i nije pogodan za pacijente sa kognitivnim oštećenjima (Shaw HA i Shaw JA, 2012).

6.1.4. Trening mišića dna zdjelice

Trening mišića dna zdjelice podrazumijeva vježbe koje su namijenjene poboljšanju funkcije mišića dna zdjelice, a koje se sastoje od ponavljanih, voljnih kontrakcija mišića dna zdjelice (Shaw HA i Shaw JA, 2012). Vježbe mišića dna zdjelice prvi je uveo američki ginekolog, Arnold Kegel, te su u početku bile korištene gotovo isključivo samo za stresnu inkontinenciju (Cardozo i Staskin, 2006). Korištenje treninga mišića dna zdjelice kao dio bihevioralne terapije liječenja prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura temelji se na pretpostavci da kontrakcija mišića dna zdjelice može refleksno inhibirati kontrakcije detruzora (Shaw HA i Shaw JA, 2012).

6.1.5. Biofeedback

Biofeedback je tehnika, koja omogućuje da se informacije o fiziološkim procesima prikazuju u obliku vizualnih, slušnih i taktilnih signala, te tako pacijent postaje svjestan tih procesa i uči kako ih kontrolirati (Cardozo, 2000). U pacijenta s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom biofeedback omogućuje da preko primanja signala o nevoljnim kontrakcijama

detruzora nauči potisnuti nevoljnu preaktivnost detruzora kontrakcijom mišića dna zdjelice (Burgio, 2002).

6.1.6. Vođenje dnevnika mokrenja

Osim što dnevnik mokrenja ima svoju važnost u dijagnostici prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, on je važan i u planiranju i provođenju bihevioralne terapije. Pa tako primjerice, bilježenje vremena mokrenja pacijenta, može poslužiti za utvrđivanje vremenskih intervala mokrenja u programu treninga mokraćnog mjehura. Za vrijeme trajanja tretmana, može se koristiti za praćenje učinkovitosti terapije. Osim toga, pacijent samokontrolom pomoću dnevnika mokrenja povećava svijest o svojim navikama pijenja i mokrenja te mu dnevnik olakšava prepoznavanje okolnosti u kojima se pojavljuje inkontinencija. Samokontrolom kroz vođenje dnevnika mokrenja povećava se i motiviranost i spremnost pacijenta na provedbu vještina bihevioralne terapije (AUA/SUFU Guideline, 2014; Cardozo i Staskin, 2006).

6.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Veliki broj pacijenata s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom zahtijeva farmakološko liječenje. Farmakološka terapija uz bihevioralnu terapiju ima najvažniju ulogu u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Farmakološko liječenje se može koristiti samostalno ili kao dodatak bihevioralnoj terapiji (Cardozo i Staskin, 2006).

Pokazalo se da se najbolji rezultati u liječenju postižu upravo kombinacijom bihevioralnog i farmakološkog liječenja. To su pokazali i rezultati jednog istraživanja kojeg su proveli Burgio i suradnici. U istraživanju su sudjelovali ispitanici koji su kroz 8 tjedana bili liječeni, ili samo bihevioralnom terapijom (trening mokraćnog mjehura), ili samo farmakoterapijom (oksibutinin), a tijekom tog vremena nisu postigli zadovoljavajuće poboljšanje simptoma. Kroz slijedećih 8 tjedana, skupini pacijenata liječenih samo bihevioralnom terapijom dodana je farmakoterapija, a skupini liječenoj farmakoterapijom dodana je bihevioralna terapija. Nakon 8 tjedana, u obje skupine pacijenata, zabilježeno je značajno smanjenje broja inkontinentnih epizoda (Burgio i sur., 2000).

Poteškoće s propisivanjem farmakoterapije za prekomjerno aktivni mokraćni mjehur čini nedostatak uroselektivnosti nekih lijekova što dovodi do neugodnih nuspojava (Wein i

Rackley, 2006). Niti jedan lijek nije u potpunosti zadovoljavajući, a upotreba mnogih je napuštena, što zbog nedostatka učinkovitosti, što zbog neugodnih i opasnih nuspojava (Cardozo i Staskin, 2006). Većina lijekova koji se upotrebljavaju u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura pokazuju svoj učinak djelujući na muskarinske receptore unutar detruzora.

U farmakološkoj terapiji prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura koriste se antikolinergici (antimuskarinici), estrogen, triciklički antidepresivi, dezmpresin, mirabegron.

6.2.1. Antimuskarinski lijekovi

Antimuskarinski lijekovi čine temelj farmakoterapije prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura te postoji dovoljno dokaza o njihovoj učinkovitosti (Wyndaele, 2001). Odbor međunarodne konzultacije o inkontinenciji (ICI) sve antimuskarinske lijekove koji se koriste u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura je svrstao na razinu 1, stupanj A, što znači da su brojna randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja dokazala učinkovitost i prihvatljive nuspojave tih lijekova (Wein i Rackley, 2006).

Ova skupina lijekova djeluje na simptome prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura inhibicijom vezanja acetilkolina na M2 i M3 muskarinske receptore u mokraćnom mjehuru. Kao što je već ranije spomenuto u tekstu (poglavlje 4.1.), kontrakcija m. detrusora je pod nadzorom parasimpatikusa koji preko neurotransmitora acetilkolina aktivira muskarinske receptore koji se nalaze na miocitima detruzora te time uzrokuje kontrakciju mokraćnog mjehura. Postoji pet podtipova muskarinskih receptora, M1-M5. Osim na samom detruzoru, ovi receptori su detektirani i na urotelu, intersticijskim stanicama i živčanim vlaknima. Iako je u mokraćnom mjehuru otkrivena mRNA svih pet podtipova muskarinskih receptora, prevladavaju receptori M2 i M3 podtipa. Oba podtipa receptora su vezana na G protein, ali se razlikuju u daljnjim putovima prijenosa signala (Abrams i Andersson, 2007). M3 receptori su najzaslužniji za kontrakciju detruzora, a čine 20% muskarinskih receptora u mokraćnom mjehuru. Stimulacijom M3 receptora aktivira se fosfolipaza C, stvara se inozitol-trifosfat (IP3). IP3 oslobađa Ca iz sarkoplazmatskog retikuluma što naposljetku rezultira kontrakcijom detruzora. M2 receptori čine 80% muskarinskih receptora u mokraćnom mjehuru. Aktivacija M2 receptora inhibira adenilil-ciklazu što dovodi do smanjenja unutarstanične razine cAMPa, te tako inhibira simpatički posredovanu relaksaciju m. detruzora (Orešković i Barišić; 2010, Andersson, 2004).

Antimuskarinski lijekovi djeluju kao kompetitivni antagonisti acetilkolina, vezanjem za muskarinske receptore, sprječavaju vezanje acetilkolina, te na taj način smanjuju kontraktilnost mokraćnog mjehura. Ti lijekovi djeluju u fazi punjenja mokraćnog mjehura, kada je normalno razina acetilkolina niska. Sprječavaju spontane kontrakcije detruzora tijekom faze punjenja, povećavaju maksimalni cistometrijski kapacitet te smanjuju učestalost urgencije (Abrams i Andersson, 2007, Orešković i Barišić, 2010). Tijekom faze mokrenja, kada dolazi do aktivacije parasimpatikusa i otpuštanja velike količine acetilkolina, učinak ovih lijekova je smanjen, u suprotnom bi došlo do urinarne retencije. Rasponi doza antimuskarinskih lijekova koji se koriste u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura rijetko uzrokuju urinarnu retenciju dok više doze ovih lijekova mogu uzrokovati urinarnu retenciju. (Andersson, 2004).

Postoji dovoljno dokaza o učinkovitosti ovih lijekova, međutim nuspojave ograničavaju njihovu uporabu. Najčešće se radi o neugodnim simptomima suhoće ustiju, konstipaciji i zamagljenom vidu (Wyndaele, 2001). Kognitivna oštećenja su također zabrinjavajuća nuspojava nekih antimuskarinskih lijekova (Radomski i Barkin, 2012). Ostale nuspojave koje se mogu javiti kao posljedica uzimanja antimuskarinskih lijekova su aritmije, hipotenzija, urinarna retencija i ostalo.

Prilikom propisivanja pojedinog antimuskarinskog lijeka pacijentu s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom, potrebno je obratiti pozornost na njegovu povijest bolesti, komorbiditete, na lijekove koje koristi te na dosadašnje iskustvo uzimanja antimuskarinskih lijekova tj. na pojave nuspojava u prošlosti. Apsolutna kontraindikacija za primjenu antimuskarinske terapije je nekontrolirani glaukom uskog kuta. Oprez je potreban i kod pacijenta koji su pod rizikom od urinarne retencije, pacijenata s gastrointestinalnim opstruktivnim bolestima, s bubrežnim i jetrenim oštećenjima, smanjenjem kognitivne funkcije, pacijenta s mijastenijom gravis, te kod pacijenata starije životne dobi. U trudnoći se antikolinergici ne preporučuju te se svrstavaju u C kategoriju rizika lijekova u trudnoći (Geoffrion, 2012). Istodobnom primjenom ovih lijekova s drugim lijekovima s antikolinergičnom aktivnošću može se povećati učestalost i težina nuspojava. Budući da se svi antikolinergici koji se koriste u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, s izuzetkom trospija, metaboliziraju preko citokrom P450 sustava u jetri, preporuča se izbjegavati njihovu istovremenu upotrebu s lijekovima kao što su antifungicidi, makrolidni antibiotici te antiretrovirusni lijekovi, koji djeluju kao inhibitori tog enzima. Nuspojave antimuskarinskih lijekova su česti razlog nesuradljivosti pacijenta i prekida terapije. Budući da je prekomjerno aktivan mokraćni mjehur kronično stanje i zahtijeva dugotrajnu terapiju

antimuskarinicima, važno je postići pacijentovu suradljivost, što se može postići odabirom pripravaka sa produljenim otpuštanjem te transdermalnih pripravaka (oksibutinin). Ukoliko se s pojedinim antimuskarinskim lijekom ne postigne adekvatna kontrola simptoma ili su nuspojave neprihvatljive, u obzir dolazi modifikacija doze tog istog lijeka ili primjena drugog lijeka s antimuskarinskim djelovanjem (AUA/SUFU Guideline, 2014).

Antimuskarinici koji se koriste za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura su oksibutinin, tolterodin, fesoterodin, propiverin, trospij, darifenacin i solifenacin. Opservacijske i randomizirane studije su pokazale sličnu učinkovitost ovih lijekova u suzbijanju simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

6.2.1.1. Oksibutinin

Oksibutinin je prvi antimuskarinski lijek upotrijebljen u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. To je neselektivni muskarinski antagonist, s afinitetom za M1, M2 i M3 podtip muskarinskih receptora. Oksibutinin relaksira mišiće mokraćnog mjehura i ima potencijalno lokalno anestetsko djelovanje. Dostupan je u oralnom obliku s trenutnim otpuštanjem (IR) i produljenim otpuštanjem (ER). Osim oralno, može se primijeniti i transdermalno u obliku naljepka ili topički u obliku gela. Svi ovi pripravci imaju sličnu učinkovitost u suzbijanju simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Pripravak oksibutinina s trenutnim otpuštanjem se uzima oralno u dozi od 2.5-5.0 mg, 3 puta na dan, s maksimalnom dnevnom dozom do 20 mg na dan. Pripravak oksibutinina s produljenim otpuštanjem se uzima oralno u dozi 5-30 mg jednom dnevno. Oksibutinin u obliku transdermalnog naljepka (3.9 mg/dan) primjenjuje se na trbuh, bedro ili stražnjicu te se mijenja dva puta tjedno. Kao posljedica upotrebe transdermalnih naljepaka ili gela oksibutinina u nekih pacijenata javlja se iritacija i svrbež kože na mjestu primjene. Upotreba oksibutinina s trenutnim otpuštanjem, iako financijski isplativija, ograničena je učestalim nuspojavama koje se susreću prilikom primjene ovog oblika oksibutinina, a najčešće se radi o neugodnoj nuspojavi suhoće usta. Pripravci oksibutinina s produljenim otpuštanjem i u obliku transdermalnog naljepka izazivaju rjeđe nuspojave u odnosu na pripravak s trenutnim otpuštanjem (Shaw HA i Shaw JA, 2012. ER i IR oblici oksibutinina mogu uzrokovati kognitivna oštećenja (Radomski i Barkin, 2012).

6.2.1.2. Tolterodin

Tolterodin je kompetativni antagonist muskarinskih receptora, koji pokazuje veću selektivnost za muskarinske receptore smještene u mokraćnom mjehuru, u odnosu na receptore u

žlijezdama slinovnicama. Dostupan je u obliku s trenutnim otpuštanjem i u obliku s produljenim otpuštanjem. Tolterodin s trenutnim otpuštanjem se primjenjuje oralno u dozi 1-2 mg dva puta dnevno, dok se pripravak s produljenim otpuštanjem primjenjuje u dozi 2-4 mg jednom na dan (Shaw HA i Shaw JA, 2012). Oba pripravka dokazano su povezana s značajnim kliničkim poboljšanjem simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Najčešće nuspojave ovog lijeka su suha usta, konstipacija i zamagljeni vid. Učinci tolterodina na kognitivnu funkciju su rijetki, što je posljedica relativno male lipofilnosti tog lijeka te zbog toga navedeni lijek slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Unatoč tome, lijek treba koristiti s oprezom kod starijih pacijenta s kognitivnim deficitom (Radomski i Barkin, 2012).

6.2.1.3. Solifenacin

Solifenacin je antimuskarinski lijek s izraženom selektivnošću za M3 podtip muskarinskih receptora. Ovaj lijek pokazuje veći afinitet prema M3 receptorima smještenim na glatkim mišićima u odnosu na one smještene na žlijezdama slinovnicama. Solifenacin se za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura primjenjuje oralno u dozi 5-10 mg na dan. Moguće nuspojave su suha usta, konstipacije i zamagljeni vid. Budući da solifenacin ne utječe na kognitivnu funkciju, može se upotrebljavati u terapiji prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura u starijih pacijenta i pacijenta s postojećom kognitivnom disfunkcijom (Geoffrion, 2012).

6.2.1.4. Trospij

Trospij je antimuskarinski lijek, dokazane kliničke učinkovitosti u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Dostupni su pripravci s trenutnim oslobađanjem i produljenim oslobađanjem. Pripravci s trenutnim oslobađanjem primjenjuju se oralno u dozi 20 mg, dva puta dnevno. Pripravci s produljenim oslobađanjem primjenjuju se u dozi 60 mg jednom dnevno. Zbog slabe bioraspoloživosti, trospij se treba uzeti na prazan želudac (Shaw HA i Shaw JA, 2012). Moguće nuspojave su suhoća usta i konstipacija. Budući da je trospij kvaterni amonijev spoj s hidrofilnim svojstvima, ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru te ne utječe na kognitivnu funkciju. Dok se ostali antimuskarinici koji se koriste u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura metaboliziraju preko CYP450 sustava u jetri, trospij se podvrgava minimalnom metabolizmu u jetri, stoga je trospij lijek izbora za pacijente koji istodobno uzimaju inhibitore CYP450 (Geoffrion, 2012). Trospij se izlučuje iz organizma preko bubrega, stoga je potreban oprez prilikom propisivanja ovo lijeka bolesnicima s bubrežnim oštećenjem (Shaw HA i Shaw JA, 2012).

6.2.1.5. Darifenacin

Darifenacin je selektivni antagonist M3 muskarinskog receptora. Darifenacin se primjenjuje oralno u dozi 7.5-15 mg na dan. Najčešće nuspojave su suha usta i konstipacija. Ne utječe na kognitivnu funkciju (Shaw HA i Shaw JA, 2012).

6.2.1.6. Propiverin

Propiverin je tercijarni amin koji ima antikolinergično djelovanje i djeluje kao inhibitor utoka kalcija. Uzima se uzima oralno u dozi 15 mg, tri puta dnevno (Andersson, 2004).

6.2.2. Estrogen

Menopauza, deficit estrogena te posljedično urogenitalna atrofija mogu biti faktori koji doprinose nastanku simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura u žena (AUA/SUFU Guideline, 2014). U postmenopauzalnih žena manjak estrogena predstavlja čimbenik nastanka strukturnih i funkcionalnih promjena u svim anatomskim slojevima rodnice, uretre i mokraćnog mjehura, što se klinički očituje vaginalnom suhoćom, dispareunijom, učestalim dnevnim i noćnim mokrenjem, recidivirajućim urinarnim infekcijama, urgencijom te urgentnom i statičkom inkontinencijom mokraće (Orešković i Barišić, 2010). Postmenopauzalnim ženama sa znakovima urogenitalne atrofije i sa simptomima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura preporuča se lokalna primjena estrogenske kreme (Geoffrion, 2012). Metaanaliza učinka estrogenske terapije na simptome prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura žena u postmenopauzi, pokazala je da je estrogenska terapija povezana sa značajnim poboljšanjem svih simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (Cardozo i sur., 2004).

6.2.3. Triciklički antidepresivi

Triciklički antidepresivi, imipramin i amitriptilin se također koriste u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Triciklički antidepresivi svojim alfa adrenergičnim stimulacijskim i antikolinergičnim učinkom uzrokuju relaksaciju glatkog mišića mokraćnog mjehura te kontrakciju uretralnog sfinktera (Barkin, 2011). Te lijekove treba uzimati s oprezom zbog nuspojava koje mogu uzrokovati, pogotovo kod starijih pacijenata. Najčešće uzrokuju konfuziju, vrtoglavicu, srčane aritmije te suha usta (Radomski i Barkin, 2012).

6.2.4. Dezmpresin

Dezmopresin je sintetski analog antidiuretskog hormona. Povećavajući reapsorpciju vode iz bubrežnih sabirnih kanalića, smanjuje proizvodnju urina. Nerijetko se propisuje pacijentima s nokturijom vezanom uz prekomjerno aktivni mokraćni mjehur. Dezmpresin treba uzimati s oprezom zbog mogućeg nastanka hiponatrijemije (Radomski i Barkin, 2012).

6.2.5. Agonist β_3 -receptora

Mirabegron je snažan i selektivan agonist β_3 -adrenoreceptora te je prvi lijek ove skupine odobren za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Djeluje tijekom faze punjenja mokraćnog mjehura tako da uzrokuje relaksaciju m. detruzora tijekom te faze. Primjenjuje se oralno u dozi 25-50 mg, jednom dnevno. Najčešće nuspojave ovog lijeka su infekcije urinarnog trakta i tahikardija (EMA- European Medicines Agency).

6.3. INVAZIVNA TERAPIJA ZA REFRAKTORNI PREKOMJERNO AKTIVNI MOKRAĆNI MJEHUR

Kao posljednja linija terapije prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, pacijentima s teškim simptomima koji ne reagiraju na bihevioralnu terapiju ili ne mogu tolerirati ili ne reagiraju na uobičajene lijekove koji se koriste u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, mogu se ponuditi i druge visoko specijalizirane terapije. U slučaju neuspjeha ili nepodnošljivih nuspojava konzervativne terapije, alternativa je sakralna neuromodulacija, botulinum toksin A i augmentacijska cistoplastika (Barkin, 2011).

6.3.1. Neuromodulacija

Neuromodulacija je promjena živčane aktivnosti primjenom električne stimulacije ili kemijskih tvari na ciljane mjesta u tijelu (International Neuromodulation Society, 2013). Neuromodulacija je minimalno invazivni postupak koji dolazi u obzir kod pacijenta sa simptomima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura refraktornim na konzervativnu terapiju (Leong i sur., 2010). Točan mehanizam na koji neuromodulacija utječe na prekomjerno aktivan mokraćni mjehur još nije posve jasan. Neuromodulacija u liječenju

prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura uključuje sakralnu neuromodulaciju te perkutanu stimulaciju tibijalnog živca (Shaw HA i Shaw JA, 2012).

6.3.1.1. Sakralna neuromodulacija

Sakralna neuromodulacija (SNM) podrazumijeva električnu stimulaciju sakralnih živaca koji inerviraju mokraćni mjehur, uretralni sfinkter i mišiće dna zdjelice. Stimulacijske elektrode su smještene na razini trećeg sakralnog živca (S3) i spojene na električni stimulator koji je implantiran. Postupak sakralne neuromodulacije sastoji se od dvije faze. Prva faza podrazumijeva test stimulacije sakralnog živca elektrodom spojenom na vanjski neurostimulator. Test traje nekoliko dana kako bi se procijenio terapijski potencijal u pacijenta. Ukoliko je odgovor povoljan, kirurški se implantira trajni neurostimulator. Postoje uvjerljivi dokazi o uspjehu SNM u liječenju refraktornog prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Najčešća neželjena pojava SNM je bol na mjestu implantacije, a moguća je i infekcija, pomak elektroda te poremećaj funkcije crijeva (Leong i sur., 2010).

6.3.1.2. Perkutana stimulacija tibijalnog živca

Perkutana stimulacija tibijalnog (PTNS) živca je minimalno invazivna terapija koja služi kao opcija u liječenju refraktornog prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. PTNS uključuje perkutano postavljanje igle elektrode iznad medijalnog maleola. Iгла se potom spoji na stimulator te se stimulira stražnji tibijalni živac. Terapija se provodi jednom tjedno, 10-12 tjedana u trajanju od 30 minuta. Moguća je pojava hematoma na mjestu postavljanja igle (Cardozo i Staskin, 2006).

6.3.2. Botulinum toksin A

Intravezikalna injekcija botulinum toksina A razmatra se kao terapijska opcija u pacijenta s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom, refraktornim na antimuskarinsku terapiju (Wein i Rackley, 2006). Botulinum toksin A (BOTOX) je neurotoksin kojeg proizvodi anaerobna Gram pozitivna bakterija *Clostridium botulinum*. BTX blokira oslobađanje acetilkolina na presinaptičkim živčanim završecima, što dovodi do privremene kemijske denervacije te opuštanja glatkog mišića mjehura. Osim acetilkolina, BTX može inhibirati oslobađanje i nekih drugih neurotransmitora kao što je tvar P, glutamat te na taj način djeluje i na aferentne, tj. osjetilne putove mokraćnog mjehura. Injekcija botulinum toksina u detruzor izvodi se pomoću rigidnih ili fleksibilnih cistoskopa, pod lokalnom ili općom anestezijom. Postoje

različiti protokoli injiciranja botulinum toksina u detruzor koji se međusobno razlikuju po dozi, razrjeđenju te broju i mjestu injekcija (Jayarajan i Radomski, 2013). U liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura koristi se 100-300 jedinica BTX razrijeđenog u fiziološkoj otopini, koji se potom injicira u 10-30 različitih mjesta stjenke mokraćnog mjehura (Leong i sur., 2010). Terapija se može ponoviti nakon što klinički učinak BTX nestane, što se u prosjeku događa nakon 3-9 mjeseci. Ponovno injiciranje može se ponoviti ne ranije od 12 tjedana nakon prethodnog injiciranja u mokraćni mjehur (Jayarajan i Radomski, 2013). Kontraindikacije za provođenje terapije su infekcija urinarnog sustava u trenutku liječenja, akutna urinarna retencija u trenutku liječenja, nemogućnost za kateterizaciju te preosjetljivost na BTX (halmed, 2014). Manja doza (100 jedinica) je rjeđe povezana s nuspojavama, ali je povezana s kraćim trajanjem terapijskog učinka te manjim poboljšanjem kvalitete života u odnosu na veću dozu. Najčešće nuspojave koje se javljaju kao posljedica ove terapije su infekcija urinarnog trakta te privremena retencija mokraće što može zahtijevati povremene samokateterizacije. Randomizirane placebo kontrolirane studije su pokazale da je oko 80% pacijenta koji su liječeni BTX iskusilo poboljšanje, uključujući smanjenje učestalosti mokrenja, smanjenje broja epizoda urgencije te inkontinentnih epizoda, povećanje maksimalnog cistometrijskog kapaciteta mokraćnog mjehura te poboljšanje sa zdravljem povezane kvalitete života (Leong i sur., 2010).

6.3.3. Augmentacijska citoplastika

Augmentacijska cistoplastika je kirurški zahvat pri kojem se segment crijeva ušiva u mokraćni mjehur, na taj način se povećava njegov kapacitet. Ovaj zahvat se rijetko poduzima u pacijenta s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom, ali se uzima kao opcija u slučajevima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura sa simptomima koji su refraktorni na drugu terapiju (Wyndaele, 2001). Danas se taj zahvat može provesti i laparoskopski (Wein i Rackley, 2006). Ova operacija predstavlja rizik za infekciju bubrega, mokraćnog mjehura, rekurentne infekcije urinarnog trakta, stvaranje sluzi, metaboličke promjene te zloćudne promjene mokraćnog mjehura. Nakon operacije mogu se javiti poteškoće mokrenja pa je potrebna intermitentna samokateterizacija (Cardozo i Staskin, 2006).

Druge kirurške opcije su miektomija detruzora (autoaugmentacija), urinarna diverzija i denervacijski postupci.

7. LIJEČENJE PREKOMJERNO AKTIVANOG MOKRAĆNOG MJEHURA U BUDUĆNOSTI

U budućnosti je potrebno provesti daljnja istraživanja kako bi se razjasnila točna patofiziologija prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Bolje razumijevanje mehanizma nastanka ovog poremećaja omogućilo bi razvoj novih učinkovitih metoda liječenja.

Stručnjaci se bave istraživanjem i razvojem velikog broja novih terapijskih postupaka koji bi se u budućnosti mogli koristiti u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Razvojem antimuskarinskih lijekova sa većom selektivnošću za mokraćni mjehur smanjila bi se učestalost nuspojava ove skupine lijekova. Terapijski potencijal još nekoliko sredstva kao što su agonisti α_3 adrenoceptora, antagonisti purinergičnih receptora, inhibitori fosfodiesteraze, antagonisti neurokinin-1 receptora, opioidi i inhibitori Rho kinaze, se istražuje za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (Abrams i Andersson, 2007). U budućnosti se očekuje korist od farmakogenomike, genske terapije i terapije matičnim stanicama (Chancellor, 2002).

8. ZAHVALE

Hvala mentoru, prof.dr.sc. Slavku Oreškoviću, na dostupnosti i pomoći tijekom izrade ovog rada.

Hvala mojoj obitelji na strpljenju i potpori tijekom studija.

9. LITERATURA

Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG (2000) Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 6:580–90.

Abrams P, Cardozo L, Fall M et al (2002) The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21: 167–78.

Abrams P, Andersson K-E (2007) Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *Br J Urol Int* 100:987–1006.

Andersson K-E (2004) Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 3: 46–53.

Barkin J (2011) Overactive bladder. *Can J Urol* 18:8–13.

Burgio KL, Locher JL, Goode PS (2000) Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 48:370–4.

Burgio, K. L (2002) Influence of behavior modification on overactive bladder. *Urology* 60:72–76.

Cardozo LD (2000) Biofeedback in overactive bladder. *Urology* 55:24–28.

Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E (2004) A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:892–7.

Cardozo L, Staskin D (2006) Textbook of female urology and urogynecology. Informa healthcare, United Kingdom

Chancellor MB (2002) New frontiers in the treatment of overactive bladder and incontinence. *Rev Urol* 4:50–56.

Darkow T, Fontes CL, Williamson TE (2005) Costs associated with the management of overactive bladder and related comorbidities. *Pharmacotherapy* 25:511–9.

Europska agencija za lijekove, Dodatak i sažetak opisa svojstava lijeka - Betmiga tablete, dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/human_med_001605.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Fänghanel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R (2009) Waldeyerova anatomija čovjeka, Golden marketing - tehnička knjiga, Zagreb

Guyton i Hall (2006) Medicinska fiziologija, Medicinska naklada, Zagreb

Geoffrion R (2012) Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. J Obstet Gynaecol Can 34:1092–1101.

Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL et al (2014) Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline, available from:
http://www.auanet.org/content/media/OAB_guideline.pdf

Halmed (2014) Sažetak opisa svojstava lijeka - botuliski toksin vrste A, dostupno na:
<http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-02-150.pdf>

Harris SS, Link CL, Tennstedt SL, et al (2007) Care seeking and treatment for urinary incontinence in a diverse population. J Urol 177:680–684.

Hartmann KE, McPheeters ML, Biller DH, et al (2009) Treatment of overactive bladder in women. Evid Rep Technol Assess 187:1–120.

Hashim H, Abrams P (2004) Do symptoms of overactive bladder predict urodynamic detrusor overactivity? Neurorol Urolyn 23:484.

Hu T-W, Wagner TH, Bentkover JD, LeBlanc K, Piantentini A, Stewart WF, Corey R, Zhou SZ, Hunt TL (2003) Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. Urology 61:1123-1128.

International Neuromodulation Society (2013) Neuromodulation, or Neuromodulatory Effect, dostupno na:
<http://www.neuromodulation.com/neuromodulation-defined>

Jayarajan J, Radomski SB (2013) Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life. Res Rep Urol 6:1-16.

Kobelt-Nguyen G, Johansson M, Mattiasson A, et al (1997) Correlations between symptoms of urge incontinence and scores of a generic quality of life instrument (SF36) and health status measurements (EuroQoL) and between changes in symptoms and QoL scores. 27th Annual Meeting of the International Continence Society; Sept 23–26; Yokohama

Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH, et al (1996) Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. Am J Med 101:281–90.

Leong RK, De Wachter SG, van Kerrebroeck PE (2010) Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review. *Urol Int* 84:245–53.

Miličić D, Šprem M (2001) *Uroginekologija; Šimunić V i sur., Ginekologija, Zagreb, Naklada Ljevak*

Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ (2001) How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 87:760-6.

Orešković S, Klepac Pulanić T (2010) *Principi konzervativnog liječenja preaktivnog mokraćnog mjehura; Orešković S i Barišić D, Suvremeni pristup u dijagnostici i liječenju žena s inkontinencijom mokraće i defektima dna zdjelice, Zagreb, Medicinska naklada*

Pharmacia & Upjohn, Overactive Bladder, available from:

<http://www.urolog.nl/urolog/php/content.php?doc=overactivebladder&profmenu=yes#top>

Radomski SB, Barkin J (2012) Medical management of overactive bladder. *Can J Urol* 19:2-9.

Shaw HA i Shaw JA (2012) *Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder, Urinary Incontinence*, available from: <http://www.intechopen.com/books/urinary-incontinence/diagnosis-and-treatment-of-overactive-bladder>

Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ (2003) Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 20:327–36.

Wein AJ, Rackley RR (2006) Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol. Mar* 175:5-10.

Wyndaele JJ (2001) The Overactive Bladder. *BJU Int* 88:135-140.

10. ŽIVOTOPIS

Katarina Ilić

Janka Leskovara 37, 49218 Pregrada

Broj mobitela: 0989474514

Email: katarina.ilic0608@gmail.com

Rođena sam 06.08.1989. u Zaboku. Završila sam OŠ Janka Leskovara u Pregradi a nakon toga Opću gimnaziju u Pregradi. Medicinski fakultet sam upisala 2008. godine.